

令和8年2月19日 開催  
「ICH Q2 (R2) : 分析法バリデーション」  
「ICH Q14 : 分析法開発」  
説明会

# ICH Q14

## ②後半

(主な説明範囲 : 7・10章)

# ICH Q14ガイドラインの構成

1. はじめに

セクション①の説明範囲

2. 分析法に係る一般的な考慮事項

3. 目標分析プロファイル

4. 分析法の開発及び継続的改善における知識管理及びリスクマネジメント

5. 頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲

6. 分析法管理戦略

セクション②の説明範囲

7. 分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更

8. 多変量分析法の開発：追加で考慮すべき事項

多変量解析・RTRTの  
セクションで説明

9. リアルタイムリリース試験の分析法：追加で考慮すべき事項

10. 分析法に係る情報の提出

11. 用語集

12. 参照文献

13. 付属書

セクション③の説明範囲

# ICH Q14の構成

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 目標分析プロファイル(ATP)
4. 分析法の開発及び継続的な改善における知識管理及びリスクマネジメント
5. 頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲
6. 分析法管理戦略
7. 分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更
8. 多変量分析法の開発
9. リアルタイムリリース試験の分析法において特に考慮すべき事項
10. 分析法に係る情報の提出
11. 用語集
12. 参照文献
13. 付属書

# 分析法の変更

製品ライフサイクル全体で発生する可能性がある。

## 変更の程度

- 既存の分析法の更新
- 新しい分析技術の導入に伴う新たな分析法への置き換え
- ATP自体の再評価（分析能パラメータの大幅な変更，品質特性に関する追加情報）

## 分析法の変更の発生

- 製品及び製造工程の変更
- 分析法に係る知識の蓄積
- 分析法の継続的な改善

変更に伴い，ベストプラクティス及び最適な装置構成に即して分析法が改善されるべきである。

# 分析法の承認後変更管理

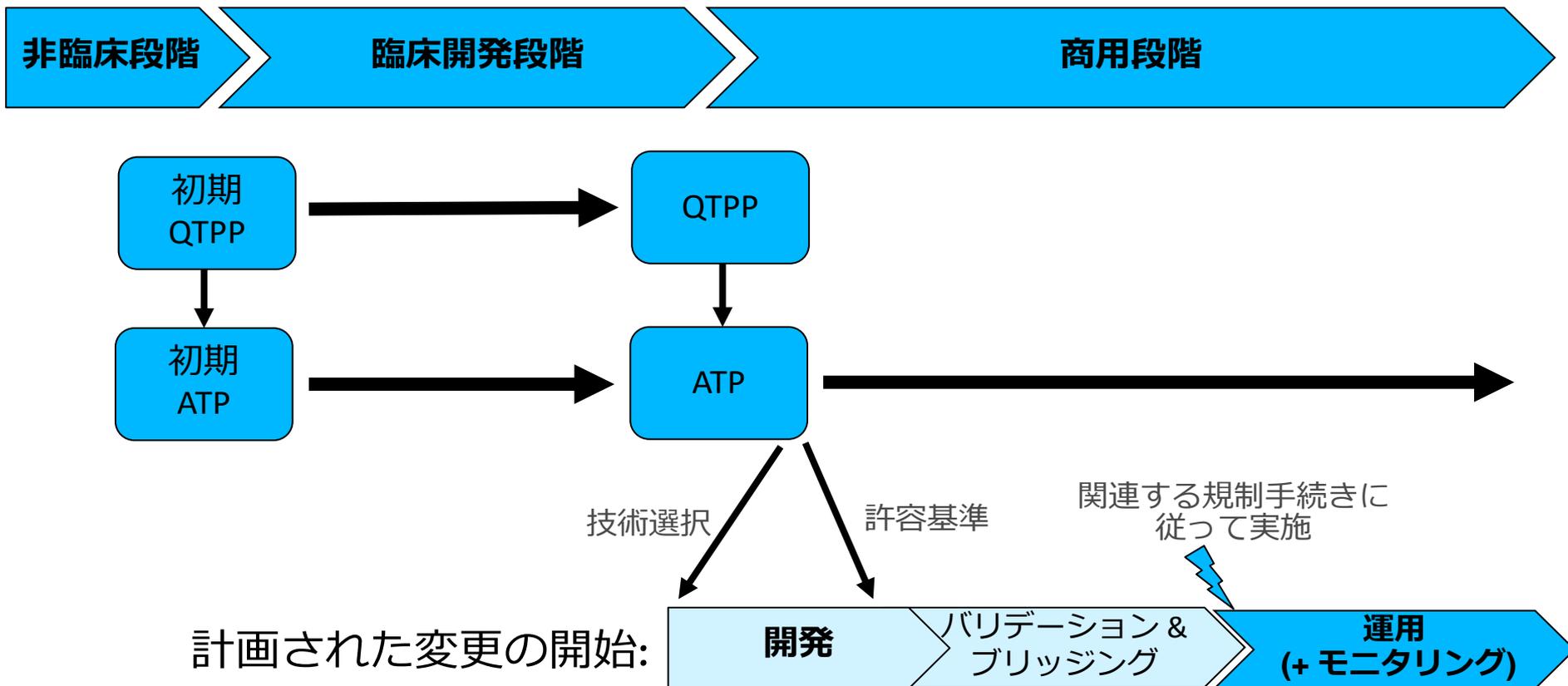
ICH Q12で提案された以下のツール等は、分析法の開発手法に依らず適用可能

- リスクに基づいた分析法の既存の変更カテゴリー（該当する地域の法的枠組みにおける）
- EC
- 承認後変更管理実施計画書（PACMP）
- 製品ライフサイクルマネジメント（PLCM）の文書
- PQS（規制当局への薬事手続きを要さないものを含む全ての変更を記した文書）
- 承認後頻繁に行われるCMCに係る変更に対する体系的な手法

より進んだ手法の様々な要素を用いることにより、最小限の手法を用いる場合と比較して、承認後の変更マネジメント及び規制当局とのコミュニケーションが容易になる。

# 分析法の承認後変更管理

## 承認後変更におけるATPの位置づけ



QTPP: 目標製品品質プロファイル

# 分析法の承認後変更管理

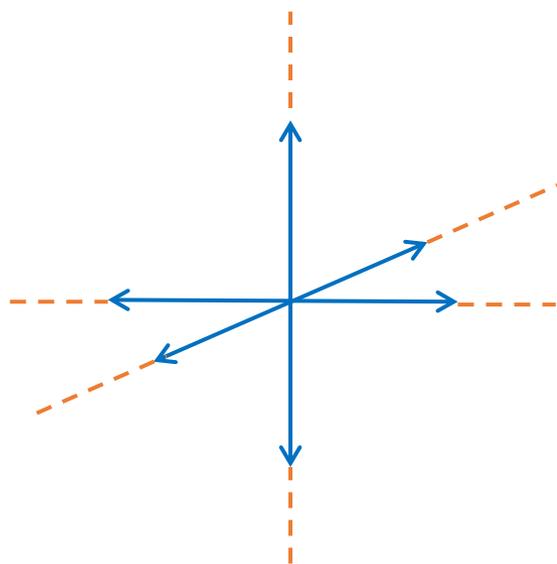
## 「より進んだ手法」特有の事項

### 分析法PAR及びMODRの変更

薬事手続き必要	薬事手続き不要
<ul style="list-style-type: none"> <li>承認された範囲外への変更</li> <li>承認範囲を拡大する場合</li> </ul>	適切な根拠がありバリデートされた場合、企業のPQSに基づき、承認された範囲内で変更する場合

分析法の立証された許容範囲  
(PAR)

分析法デザインスペース  
(MODR)

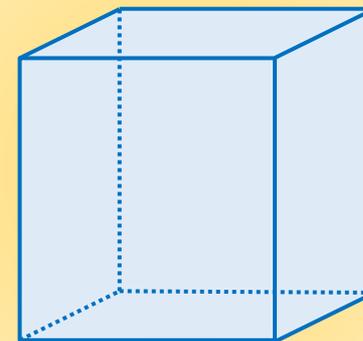


関連する性能基準を満たす  
ことが立証された範囲・領域内

↓  
薬事手続き不要

上記範囲・領域外

↓  
薬事手続き必要



# リスクに基づく変更管理(より進んだ手法)

## ECのリスクレベル決定時の考慮事項

- **リスクアセスメント**

- 将来の変更に関連するリスクを“事前”に評価.
- 品質特性の重要性, 分析技術の複雑さ, 変更の程度等を考慮

- **リスク低減策の特定**

- 製品及び製造工程に係る知識
- 分析法に対する理解  
分析法の頑健性に対する理解や既存の知識
- 分析法管理戦略

リスク低減策を考慮してリスクのレベルを決める。

リスクアセスメントの結果を規制当局に提出⇒分析法の将来の変更に係る変更カテゴリーの妥当性を説明するのに役立てることが可能

# より進んだ手法におけるリスクに基づくEC及びその変更管理

- 1) 分析法管理戦略を含む
- 2) 企業が提案する中程度のリスクを伴う変更について、規制当局による評価の結果、事前承認が必要になることがある

リスクアセスメントの実施/  
ECの選択に係る情報を得る  
ための開発研究

変更する要素はECであるか？

いいえ

報告なし

はい

高

製品及び分析法に係る知識及び理解<sup>1)</sup>を考慮すると、予想される変更に伴うリスクの大きさはどの程度か？

低

## 注意事項

分析能パラメータの許容基準が登録されていれば、どのような場合でも変更カテゴリーが下げられるわけではない

実効的なPQSが必須

中

- ・ 変更後における測定結果の品質を  
保証するために適切な分析能パラ  
メータの許容基準が、ECとして定  
義されているか？
- ・ 分析法に対する理解が、将来、適  
切なブリッジング試験を立案する  
のに十分であるか？

- ・ 変更後における測定結果の品質を  
保証するために適切な分析能パラ  
メータの許容基準が、ECとして定  
義されているか？
- ・ 分析法に対する理解が、将来、適  
切なブリッジング試験を立案する  
のに十分であるか？

いいえ

事前承認 (PA)

はい

届出・中リスク<sup>2)</sup> (NM)

いいえ

はい

届出・低リスク (NL)

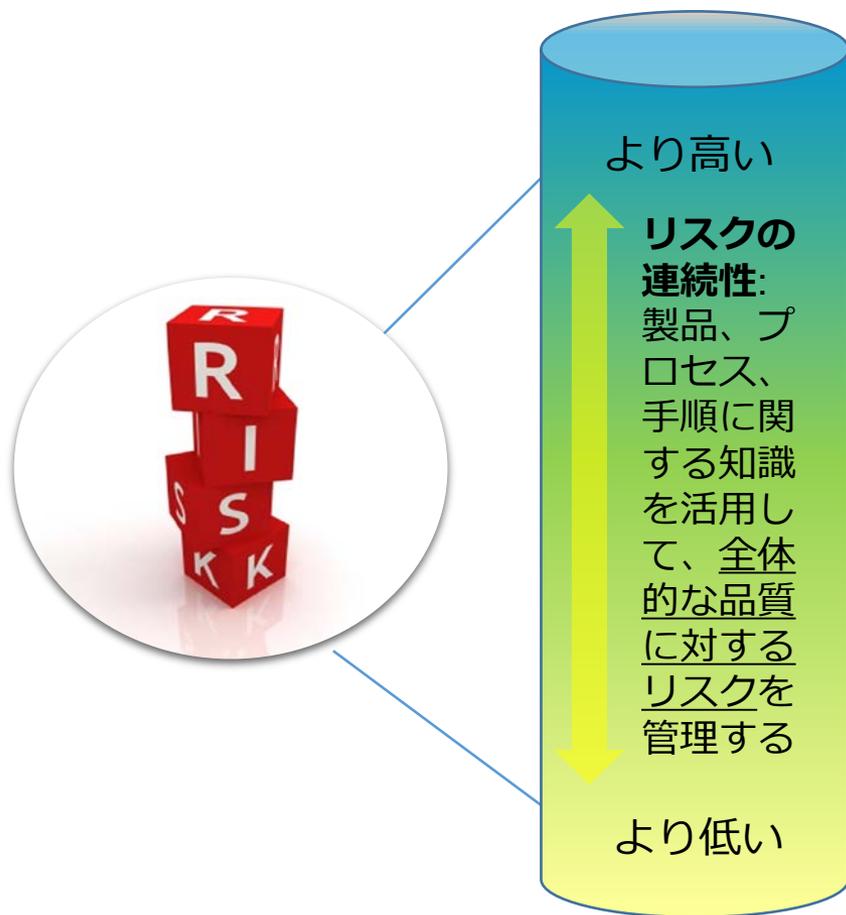
# 日米欧の変更管理の手続の概要

- ICH Q12（医薬品のライフサイクルマネジメント）において、製造方法等の変更管理における薬事手続は3つにわけて例示されているが、日本では薬事手続は2つのみ。また、年次報告の仕組みもない。
- なお、以下の表は、ICH Q12の分類に従って3極の分類を当てはめたものであり、実際の変更事項の分類が3極で一致するものではない。

ICH Q12の分類	米国	EU	日本
事前承認	<b>PAS</b> (Prior Approval Supplement) 変更前に事前申請	<b>Type II Variation</b> 変更前に事前申請	<b>一部変更承認申請</b> 変更前に事前申請
届出・中リスク	<b>CBE30</b> 変更計画を提出し、受領連絡（提出から14日以内）から30日以内に連絡がなければ変更可	<b>Type IB Variation</b> 変更計画を提出し、受領連絡（提出から7日程度）から30日以内に連絡がなければ変更可	<div style="border: 2px dashed red; padding: 5px;"> <p>中リスクに対応する カテゴリがない</p> </div>
届出・低リスク	<b>CBE0</b> 変更計画を提出し、受領連絡後に変更可	<b>Type IA<sub>IN</sub> Variation</b> 変更後、速やかに変更内容を提出。有効or無効のフィードバックが30日以内にある。	<p><b>軽微変更届出</b> 変更後30日以内に届出</p> <p>※実際には欧米では届出相当の手続も日本では軽微変更ではなく一部変更申請が求められる場合がある（次ページ以降参照）</p>
	<b>Annual Report</b> 変更事項を1年に1回提出	<b>Type IA Variation</b> 変更後12か月以内に変更内容を提出。他の変更と併せて、年次報告とすることも可能。	<div style="border: 2px dashed red; padding: 5px;"> <p><b>Annual Report、Type IA Variation</b> のような、年次報告の仕組みがない</p> </div>
報告不要			

# より進んだ手法におけるリスクに基づくEC及びその変更管理

## リスクの決定とECの特定



### 最小限の手法 (Q14 5.1項)

(製造業者は、入力値と品質特性の測定結果との関係を十分に理解できない可能性がある)

最小限の手法により分析法を開発した場合、分析法操作パラメータの固定値及びセットポイントがECに設定され、ECの数が多くなる可能性がある。

### より進んだ手法: (Q14 5.1項)

測定の要件、使用可能な分析技術の適切性及び分析法操作パラメータと性能との関係に対する理解が深まる。

分析法に対する理解及びリスクマネジメントによって妥当性を裏付けることができる場合、ECの数は削減され、分析法の性能 (例: 分析法操作パラメータの許容範囲、分析能パラメータ及びその許容基準) に重点を置いたものとなりうる。

# 分析法に係る知識（理解）、変更に伴うリスク及び変更に伴うリスクの評価

リスクが低いと確認のための評価で  
変更を裏付け可能

リスクの増大により、変更を裏付ける  
ためには、より詳細な研究が必要

表 1

		変更に伴うリスクレベル	
		低	高
既 存 の 知 識	高	既存の知識又は既存の知識に基づいて計画した確認のための評価	既存の知識に基づいて計画した詳細な評価
	低	計画に基づく確認のための評価	計画に基づく詳細な評価

既存の知識は評価  
研究のデザインに  
役立つ

既存の知識が少な  
いほど、より包括  
的な評価が必要

# 変更後の分析法の評価

## 必要な試験のデザイン及び規模

- QRMの活用
  - QRMを使用して、変更による影響及び変更カテゴリーの適切性を評価。
  - 変更後又は新規の分析法が引き続き使用目的にかなっていることを示すためのブリッジング戦略（表2）を含む、変更を支持するために必要な試験のデザイン及び規模を把握（表1）。
- 製品及び製造工程の変更に伴う評価
  - 分析法の適切性の再評価
  - ATPも再評価し、再評価後のATPを適用する場合もある
- 新しい分析法を提案した場合
  - 分析法の性能に与える影響を判断するため、包括的なリスクアセスメント及び評価が必要。
  - 変更後の分析法に対して、新たに分析法管理戦略の確立が必要。
  - 薬事手続きに際して、新しい分析法におけるECの妥当性を要説明。

# 分析法の変更評価の例

表2

リスク因子：変更の程度	ブリッジング戦略	変更後の分析法の妥当性を示す根拠
分析法の原理の変更 (物理化学的／ 生化学的原理)	新しい分析法のフルバリデーション 及び 代表的な試料と標準物質との比較分析 及び／又は 変更前後の分析法で結果の適否を判定する性能が同等であることの実証	変更後の分析法について分析能パラメータを評価した結果が基準を満たす 及び 変更前後で分析結果が同等である又は結果の相違が許容範囲内であり、規格への潜在的な影響が評価されている
分析法の同一原理内における変更	変更の影響を受ける分析能パラメータに係る部分的又はフル再バリデーションの実施 及び／適切であれば 代表的な試料及び標準物質との比較分析 及び／又は 変更前後の分析法で結果の適否を判定する性能が同等であることの実証	変更後の分析法について分析法特性を評価した結果が基準を満たす 及び／適切であれば 変更前後で分析結果が同等である又は結果の相違が許容範囲内であり、規格への潜在的な影響が評価されている

# 分析法の変更評価の例

表2

リスク因子： 変更の程度	ブリッジング戦略	変更後の分析法の妥当性を示す根拠
分析法自体の変更を伴わない、異なる試験室への技術移転	分析能パラメータに係る部分的又はフル再バリデーションの実施  及び／又は  代表的な試料と標準物質との比較分析  又は  技術移転に際して追加試験を実施しないことに対する妥当性の説明	技術移転後も、分析法特性を評価した結果が基準を満たす  及び／又は  分析結果が同等である

# 分析法の変更評価の例

表2

リスク因子：変更の程度	ブリッジ戦略	変更後の分析法の妥当性を示す根拠
分析法の同一原理内における変更  <div style="text-align: center;">  <p>中リスク</p> </div>	変更の影響を受ける分析能パラメータに係る部分的又はフル再バリデーションの実施 及び／適切であれば 代表的な試料及び標準物質との比較分析 及び／又は 変更前後の分析法で結果の適否を判定する性能が同等であることの実証	変更後の分析法について分析法特性を評価した結果が基準を満たす 及び／適切であれば 変更前後で分析結果が同等である又は結果の相違が許容範囲内であり、規格への潜在的な影響が評価されている

関連リスク\*

既存の知識

ブリッジ戦略の一環として必要なデータ

中リスク

\*リスク評価では、変化の程度に加えて、測定される品質特性の重要性、技術の複雑さなどの他の要因も考慮する必要がある。

- 分析法のフル再バリデーション
- 代表的な試料及び標準物質との比較分析
- 変更前後の分析法で結果の適否を判定する性能が同等であることの実証

- 変更の影響を受ける分析能パラメータの部分的再バリデーション
- 代表的な試料及び標準物質との比較分析

# ICH Q14の構成

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 目標分析プロファイル(ATP)
4. 分析法の開発及び継続的な改善における知識管理及びリスクマネジメント
5. 頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲
6. 分析法管理戦略
7. 分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更
8. 多変量分析法の開発
9. リアルタイムリリース試験の分析法において特に考慮すべき事項
10. 分析法に係る情報の提出
11. 用語集
12. 参照文献
13. 付属書

## 承認申請資料への記載(最小限の手法)

## 原薬

## 3.2.S.4 原薬の管理

## 3.2.S.4.1 規格及び試験方法

## 3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法)

## 3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

分析法の記述：実施に必要な以下の要素

- ・ 試料 ・ 標準物質及び試薬・ 試液
- ・ 試料及び対照の調製方法
- ・ 装置の使用
- ・ 検量線の作成方法
- ・ 報告値の算出法 ・ 繰り返し回数 etc.

## 製剤

## 3.2.P.5 製剤の管理

## 3.2.P.5.1 規格及び試験方法

## 3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)

## 3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

- ・ バリデーションデータ
- ・ バリデーション評価の許容基準

- ・ 管理戦略の一部として使用される他の分析法：関連するCTDセクション (例：3.2.S.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4)
- ・ 分析法のECが提案される場合、ECは参考情報と明確に区別して記載
- ・ ECやその変更カテゴリーの妥当性を説明するための開発及びバリデーションに係る追加情報も記載可能 (3.2.S.4.3及び3.2.P.5.3)

# 承認申請資料への記載(より進んだ手法)

## 原薬

### 3.2.S.4 原薬の管理

#### 3.2.S.4.1 規格及び試験方法

#### 3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法)

#### 3.2.S.4.3 試験方法 (分析)

分析法の記述で説明する事項

- 分析能パラメータとその許容基準 (例：ATP)
- その他のより進んだ手法の要素(例：MODR, PAR)

## 製剤

### 3.2.P.5 製剤の管理

#### 3.2.P.5.1 規格及び試験方法

#### 3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)

#### 3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

ECを提案する場合

- ECとその変更カテゴリー (分析法の記述に含める)
- 特定したECの妥当性説明
- リスクアセスメントの要約
- 開発研究の要約

etc.

より進んだ手法の利用が、薬事手続きにおいて分析法に関する記載が減ることにつながるべきではない。